

**Untersuchungen über die
Thrombozytenfunktion
bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Sigurd Eisenkeil

1976

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Dir.: Prof. Dr. H. Schwiegl

Untersuchungen über die
Thrombozytenfunktion
bei Patienten mit Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Sigurd E i s e n k e i l
aus
Bludenz

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Marx
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündl. Prüfung:	6. April 1976



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Thrombozytenaggregationstest nach Heinrich und Róka	
Material und Methoden	3
Normalwerte	11
Kollagenvergleich	22
Reproduzierbarkeit	26
Zentrifugiertest nach Marx und Schulte	
Material und Methode	27
Vergleich der Ergebnisse (hinsichtlich des Aggregationstests nach Heinrich und Róka)	31
Diabetes-Studie	35
Diskussion	
Diabetes als hämostaseologische Doppeldiathese	45
Thrombozytenfunktion bei Diabetikern (Literatur)	48
Eigene Ergebnisse	57
Anhang	
Signifikanztest	61
Clofibrat-Studie	66
Literaturverzeichnis	73

Einleitung

Eine der großen "Zivilisationskrankheiten" ist der Diabetes mellitus. Diese Krankheit hat zwar seit der Einführung des Insulins in die Therapie viel von ihrem Schrecken verloren, jedoch spielen Folgeerkrankungen wie die Arteriosklerose eine immer größere Rolle. Am deutlichsten bringt dies eine Übersicht von Jeslin, der insgesamt etwa 10000 Patienten aus der "Vorinsulinära" und den letzten Jahrzehnten vergleicht, zum Ausdruck: In der Zeit vor der Einführung des Insulins in die Therapie starben ca. 50% der Patienten im Coma diabeticum, an der gleichen Komplikation im Jahre 1950 dagegen nur noch 1% der Patienten. Die Mortalitätsrate der Arteriosklerose mit allen Folgeerkrankungen ist, im gleichen Zeitraum verglichen, von 20 auf 76% angestiegen.

Eine thrombophile Diathese beim Diabetes mellitus ist lange bekannt, wobei mehrere Faktoren wie vasale, hämodynamische und hämatogene Ursachen eine Rolle spielen. Weiterhin haben auch die Thrombozyten mit ihrer Fähigkeit zur Adhäsion und Agglomeration eine sicher wesentliche Bedeutung bei der Thrombogenese. Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, Thrombozyten von diabetischen Patienten hinsichtlich ihres

Aggregationsverhaltens zu untersuchen und aufgrund einer möglichen Hyperaggregabilität der Thrombozyten einen wichtigen Teilfaktor der thrombophilen Diathese bei Diabetes mellitus hinzuweisen.

Material und Methoden

1. Thrombozytenaggregationstest nach Heinrich und Róka

1.1. Kollagen

Als Thrombozytenaggregans verwendeten wir zunächst eine in saurem Puffer (pH 3,0) aufbereitete Suspension von equinen Kollagenfibrillen, welche nach einer standardisierten Methode von uns selbst hergestellt wurde (im Folgenden kurz als "L - Kollagen" bezeichnet). Später wurde eine kommerziell hergestellte Kollagensuspension eingesetzt. Sie unterschied sich im Wesentlichen dahingehend, daß zum Puffer ein Stabilisator zugesetzt wurde und, daß die Homogenisierung des als Ausgangsmaterial dienenden Kollagenschaums weniger intensiv war. Dieses Kollagen wird im Folgenden "H - Kollagen" genannt.

1.2. Zitratblut

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Untersuchungen wird Zitratvenenblut, meist aus der Vena cubitalis mit einer Einmalkanüle Nr. 1 und im Verhältnis 1 : 10 stabilisiert mit 3,8 %igem Natriumcitrat entnommen. Das Natriumcitrat wird in der Entnahmespritze vorgelegt und dann die

Spritze bis zur entsprechenden Markierung mit Blut gefüllt. Das entnommene Blut wird sofort nach Zurückziehen des Spritzenstempels gründlich vermischt und sofort weiterverarbeitet.

1.3. Gewinnung von plättchenreichem Plasma (PRP)

Spätestens 20 Minuten nach Entnahme wird eine Hälfte des Zitratblutes zehn Minuten lang bei 200 g zentrifugiert. Der entstehende Überstand über den sedimentierten Erythrozyten und Leukozyten ist im Wesentlichen eine Thrombozyten-suspension und wird im Folgenden plättchen-reiches Plasma (PRP) genannt.

1.4. Gewinnung von plättchenfreiem Plasma (PFP)

Aus der zweiten Hälfte der abgenommenen Zitratblutmenge wird durch 20minütiges Zentrifugieren bei 3800 g das plättchenfreie Plasma (PFP) gewonnen; der Überstand ist das PFP, welches weniger als 1000 Plättchen/mm³ enthält.

1.5. Gewinnung einer Suspension von 200 000 Plättchen/mm³

In der Neubauer Zählkammer wird die Thrombozytenkonzentration des PRP nach der Methode Marx und Derlath bestimmt. Darauf wird das PRP soweit mit PFP verdünnt, daß eine Suspension von Thrombo-

zyten im Plasma entsteht, welche pro mm^3 200 000 Plättchen enthält.

1.6. Gerät

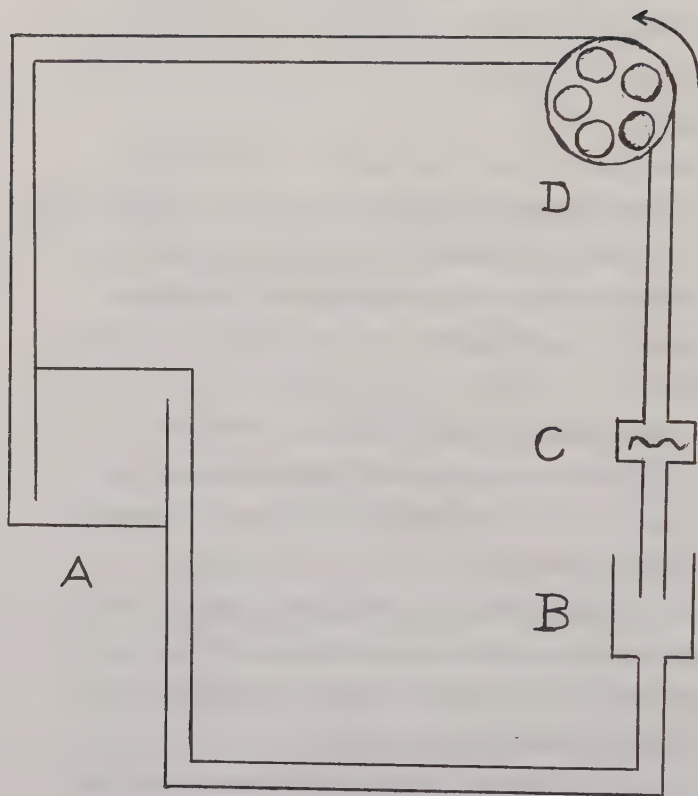
Es wird mit einem Eppendorf - Photometer gearbeitet, welches an Stelle der üblichen Meßküvette ein künstliches Kreislaufsystem, bestehend aus Schlauchpumpe und Schlauchsystem, Durchlaufküvette, Vorratsgefäß und einen Filter enthält.

(Abb. 1)

Angeschlossen ist ein Vitatron - Extinktions-schreiber. Durch einen Thermostaten wird die Temperatur im Vorratsgefäß und damit im ganzen Kreislaufsystem auf etwa 37°C gehalten.

Der Filter besteht aus einer metallenen, aufschraubbaren Hülse und einem darin eingelegten Schaumstoffscheibchen. Dieses Schaumstoffscheibchen wird nach jeder Messung erneuert.

Die Schlauchpumpe arbeitet mit konstanter Pumpgeschwindigkeit.



Schema der Versuchsanordnung

A = Meßküvette

B = Vorratsgefäß

C = Filter

D = Schlauchpumpe

Abbildung 1

1.2. Methode

Dieses Kreislaufsystem wird mit einer Thrombozytensuspension in Citratplasma gefüllt und diese gleichmäßig durchgepumpt. Die einzelnen Thrombozyten können den Filter ungehindert passieren. Im Photometer wird die Lichtdurchlässigkeit dieser Suspension im Vergleich zu einer thrombozytenfreien Plasmalösung des gleichen Probanden gemessen. Die optische Dichte bleibt zunächst konstant.

Nach Zugabe von Kollagen oder einem anderen Aggregans entstehen Thrombozytenaggregate, welche den Filter nicht passieren können, also zurückgehalten werden. Damit sinkt die Thrombozytenzahl in dem bewegten System und entsprechend auch die optische Dichte. Die Veränderung der optischen Dichte (Extinktion) wird photometrisch gemessen und graphisch registriert. Bei gleichen Ausgangskonzentrationen an Thrombozyten und zugegebenem Kollagenreagens, sowie bei konstanten Verhältnissen innerhalb des Systems (Filter, Sauberkeit, Pumpgeschwindigkeit, sowie bei Verwendung nur frisch gewonnener Thrombozyten - keine Messung später als 1 h nach Blutabnahme -) läßt der Verlauf der Extinktionsänderung Schlüsse auf das Aggregationsverhalten der Plättchen zu.

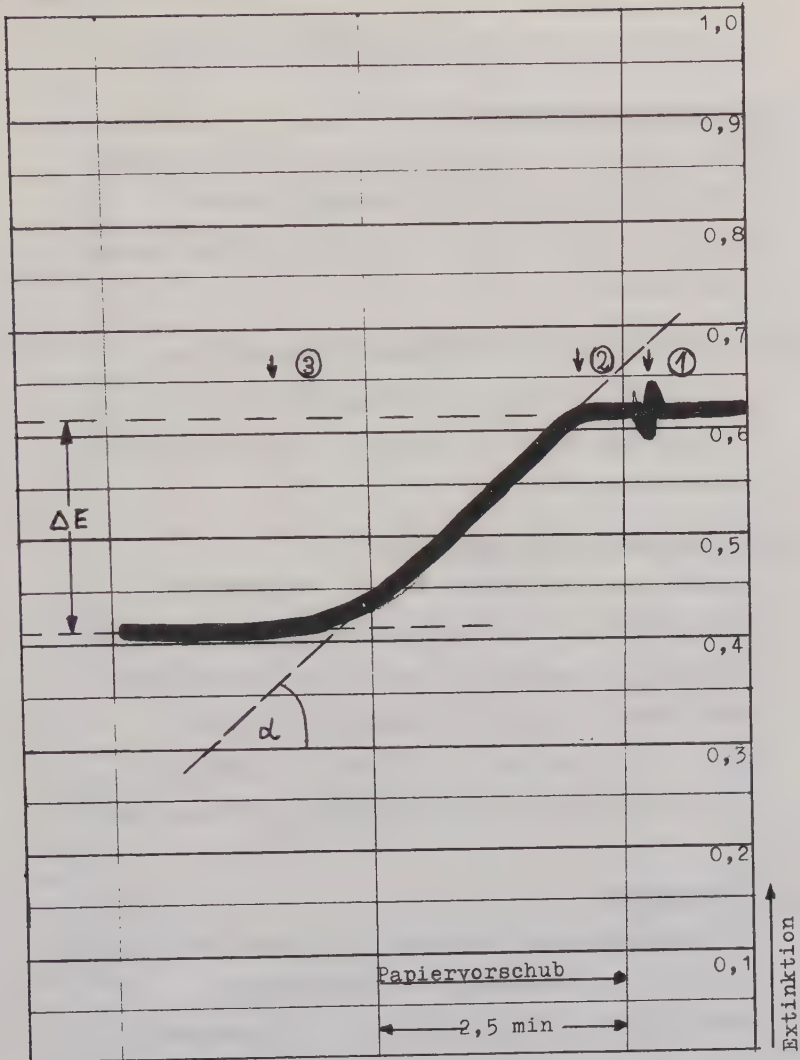
1.2.1. Durchführung der Messung

In eine normale Meßküvette werden als Leerwert 1 ml PFP, 0,9 ml 0,9% iger NaCl-Lösung und 0,1 ml 3,8%ige Natriumcitratlösung gemischt und das Photometer damit auf die Extinktion "0" geeicht. In das Vorratsgefäß des Kreislaufsystems werden entsprechend 1ml der auf 200 000 Plättchen/mm³ eingestellten Thrombozytensuspension, 0,9 ml 0,9% ige NaCl-Lösung und 0,1 ml 3,8% ige Natriumcitratlösung gefüllt und durch etwa einminütiges Pumpen gleichmäßig in dem Kreislaufsystem verteilt. Dabei ergibt sich eine konstante optische Dichte und damit eine gleichbleibende Extinktion.

Anschließend erfolgt die Zugabe von 0,02 ml einer Kollagensuspension, welche so verdünnt ist, daß in der gesamten Thrombozytensuspension eine Konzentration von 1 μ g/ml Laborkollagen, bzw. 3 μ g/ml Hormokollagen vorhanden ist.

Danach kommt es zu einer laufenden Änderung der optischen Dichte, welche über den Schreiber in Form einer charakteristischen Kurve registriert wird (Abb. 2): nach einem kurzen, ebenen Verlauf (Reaktionszeit) fällt die Kurve erst langsam, dann schneller, dann wieder langsamer ab, bis sie schließlich wieder einen ebenenVerlauf nimmt, die Extinktion sich also nicht mehr ändert. (siehe Abb. 2)

Typische Aggregationskurve



- ① : Zugabe des Aggregans (Kollagen)
- ② : Beginn der Aggregation
- ③ : Ende der Aggregation
- α : Aggregationswinkel (hier 43°)
- ΔE : Extinktionsunterschied vor und nach dem Aggregationsvorgang (hier 0,20)

Abbildung 2

Aus dieser Kurve ergeben sich mehrere Meßwerte:

1.2.2. Aggregationswinkel α [°]

Der Winkel, den die Tangente der Kurve in ihrem steilsten Verlauf zur Horizontalen bildet.

Dieser Winkel ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Aggregation.

1.2.3. Maximale Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}$ [min/0,2 E]

Dieser Wert steht in Zusammenhang mit dem Aggregationswinkel α , d.h. genauer, er ist der Tangens dieses Winkels.

1.2.4. Extinktionsdifferenz ΔE

Dieser Wert ist die Differenz zwischen der Extinktion vor dem Beginn der Aggregation und der Extinktion nachdem die Aggregation beendet ist, die Kurve also wieder horizontal verläuft.

ΔE ist ein Maß für die Stärke der Aggregation, d.h. für die Zahl der aggregierten Thrombozyten.

1.3. Normalwerte

Die Untersuchungen umfassen als einen wesentlichen Anteil die Aufstellung von Normalwerten.

Dazu werden die Thrombozyten von 53 gesunden Probanden untersucht. Diese stammten vorwiegend aus meinem Kollegen- und Bekanntenkreis, es waren

Normalwerte

Name	Geschl.	Alter	Datum	α [°]	ΔE	$V_{\max}$
1 A.S.	+	23	10. 3.72	47	0,32	1,9
2 c.E.	-	25	14. 3.72	33	0,28	3,0
3 Dr.G.	-	32	22. 3.72	47	0,30	1,9
4 Dr.B.	-	30	27. 3.72	45	0,34	2,0
5. K.P.	-	24	9. 3.72	15	0,08	7,5
6 M.P.	+	34	15. 3.72	31	0,19	3,3
7 S.S.	+	34	15. 3.72	37	0,31	1,9
8 Ra.	-	?	13. 3.72	30	0,18	3,8
9 A.B.	+	25	22. 3.72	37	0,21	2,6
10 U.S.	+	31	17. 3.72	44	0,28	2,05
10a U.S.	+	31	12. 4.72	40	0,21	2,25
11 S.E.	-	24	5. 6.72	45	0,33	2,0
12 I.M.	+	23	6. 6.72	38	0,21	2,65
13 M.D.	-	25	7. 6.72	31	0,27	3,4
14 A.P.	+	46	7. 6.72	23	0,14	4,8
15 L.G.	-	45	9. 6.72	26	0,22	4,2
16 A.S.	+	24	13. 6.72	41	0,30	2,3
17 G.A.	-	24	13. 6.72	23	0,16	5,0
18 W.B.	-	26	13. 6.72	46	0,44	1,9
19 R.N.	+	22	14. 6.72	41	0,31	2,25
20 A.M.	-	57	16. 6.72	41	0,31	2,3
21 M.J.	-	25	16. 6.72	15	0,11	2,7
22 R.O.	+	32	20. 6.72	28	0,23	5,6
23 Sr.M.	+	23	19. 6.72	29	0,17	3,6
24 Dr.K.	-	32	19. 6.72	15	0,13	7,3
25 I.K.	+	23	3. 7.72	27	0,17	3,9
26 H.S.	-	25	4. 7.72	23	0,17	4,4
27 T.M.	-	7	12. 7.72	28	0,20	3,7
28 E.K.	+	16	12. 7.72	31	0,21	3,3

Fortsetzung Tabelle 1

Name	Geschl.	Alter	Datum	$\alpha[\sigma]$	ΔE	$V_{\max}$
29 M.D.	+	24	13. 7.72	41	0,21	2,25
30 Sr.G.	+	26	13. 7.72	48	0,23	1,85
31 C.G.	+	24	13. 7.72	50	0,30	1,7
32 Bau.	-	?	12. 4.72	36	0,20	2,75
33-U.W.	-	26	3. 5.73	46	0,23	1,9
34 Str.	-	22	17.10.72	14	0,08	8,7
35 S.E.	-	24	26.10.72	26	0,19	4,1
36 H.D.	-	25	27. 4.73	30	0,17	3,5
37 F.E.	-	22	26. 4.73	45	0,35	2,0
38 Hal.	+	24	20.12.72	41	0,21	2,3
39 c.R.	-	24	2.11.72	21	0,10	5,1
40 S.S.	-	22	3.11.72	41	0,31	2,25
41 Vog.	+	22	14.11.72	52	0,38	1,6
42 Fla.	+	28	27.11.72	29	0,20	3,7
43 Sr.E.	+	22	16.10.72	52	0,32	1,55
44 Fal.	+	41	7.12.72	52	0,35	1,55
45 Kn.	-	19	7.12.72	49	0,28	1,8
46 Kle.	-	26	16.10.72	30	0,18	3,5
47 M.C.	-	23	14. 4.72	41	0,29	2,25
48 S.R.	-	26	19. 4.72	41	0,25	2,25
49 E.M.	+	23	6. 6.72	46	0,28	2,1
50 R.E.	-	23	15. 6.72	37	0,33	2,5
51 G.S.	-	15	17.10.72	34	0,25	3,0
52 Dr.H.	-	28	20. 2.73	36	0,15	2,8
53 Gug.	+	23	6.11.72	32	0,22	3,15

Abkürzungen:

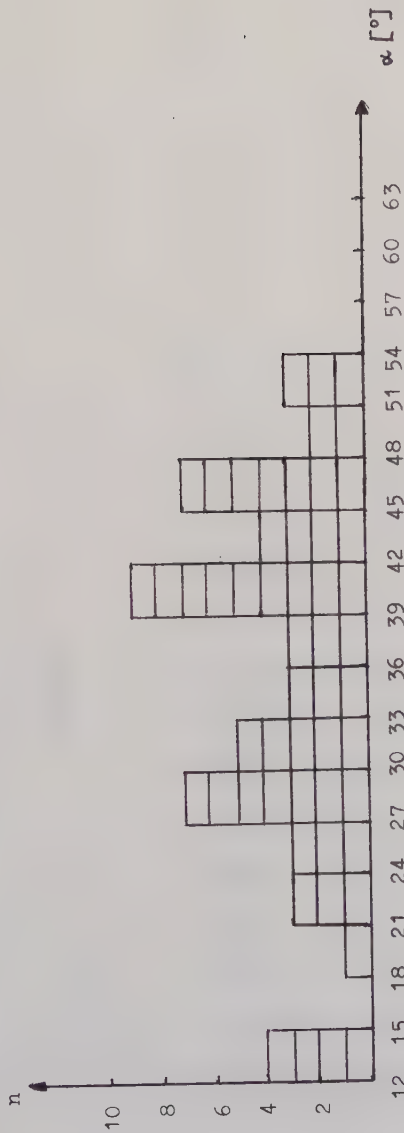
+ = weibl.

- = männl.

Alter in Jahren

Meßwerte siehe Text

Verteilung der Aggregationswinkel bei Normalpersonen



$$\bar{x} = 36^{\circ}$$

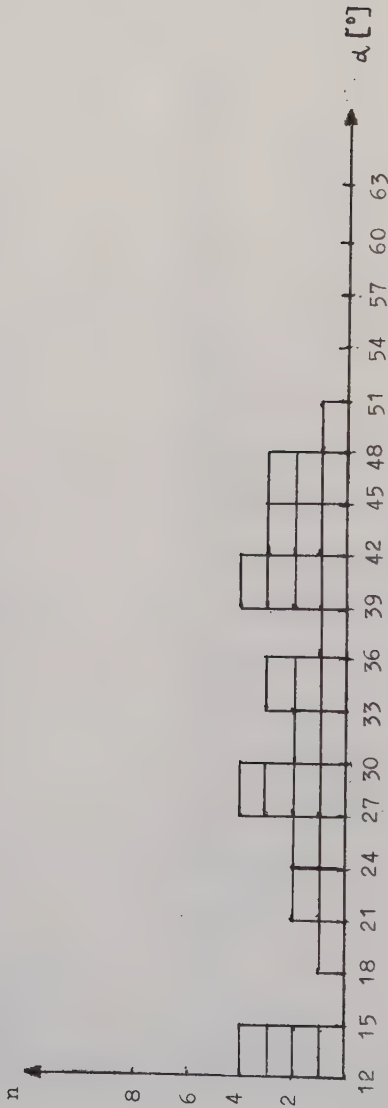
$$s = 10,3^{\circ}$$

Median bei 37°

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 1,03$$

Abbildung 3

Aggregationswinkel bei männlichen Normalpersonen



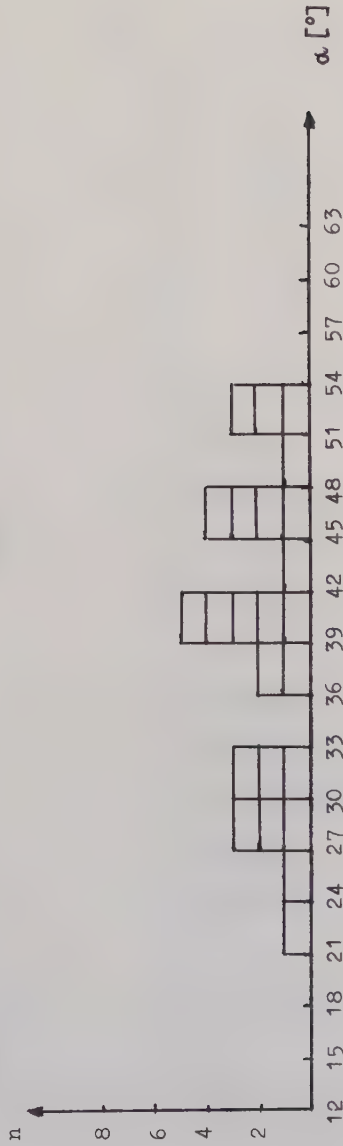
$$\bar{x} = 33^\circ$$

Median bei 33°

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 1$$

Abbildung 4

Aggregationswinkel bei weiblichen Normalpersonen



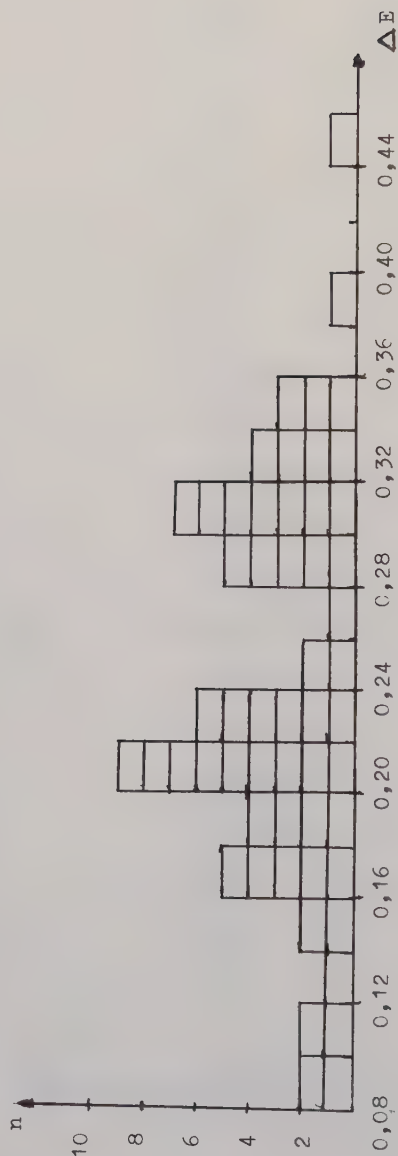
$$\bar{x} = 39,5^{\circ}$$

Median bei 40°

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 1,01$$

Abbildung 5

Verteilung der Extinktionsdifferenzen ΔE
(Normalpersonen gesamt)



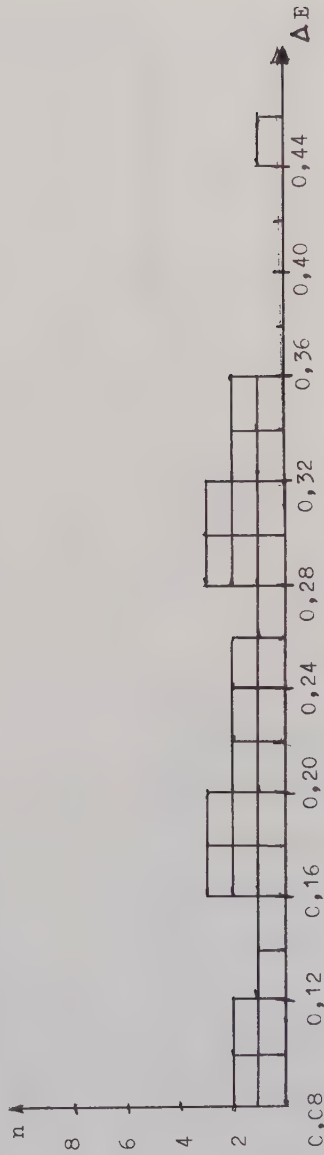
$$\bar{x} = 0,24$$

Median bei 0,23

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 0,96$$

Abbildung 6

Verteilung der Extinktionsdifferenzen ΔE
(Männliche Normalpersonen)



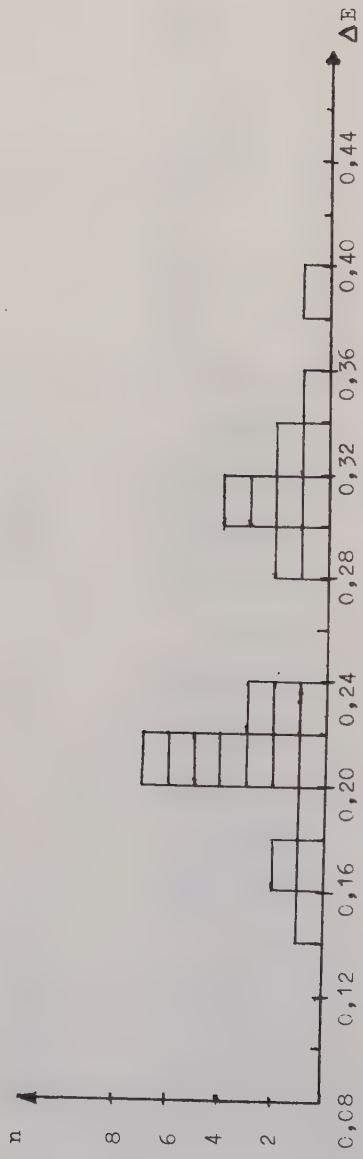
$$\bar{x} = 0,23$$

Median bei 0,23

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 1,0$$

Abbildung 7

Verteilung der Extinktionsdifferenzen ΔE
(Weibliche Normalpersonen)



$$\bar{x} = 0,25$$

Median bei 0,23

$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 0,92$$

Abbildung 8

aber auch Patienten der Universitätskliniken darunter, welche nicht unter Störungen des Gerinnungssystems litten und keine hämostaseologisch wirksamen Medikamente eingenommen hatten.

In der Tabelle 1 sind die einzelnen Ergebnisse aufgeführt. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Aggregationswinkel. Rechnerisch läßt sich nachweisen, daß es sich um eine Normalverteilung handelt: der Durchschnitt der Aggregationswinkel α ist 36° , der Median ist bei 37° . Der Quotient aus Median und Mittelwert beträgt 1,03, eine Normalverteilung ist anzunehmen, wenn sich dieser Wert, wie in diesem Fall, zwischen 0,9 und 1,1 bewegt.

Abbildungen 4 und 5 schlüsseln die Normalwerte nach dem Geschlecht auf. Auch diese Kurven zeigen eine Normalverteilung. Die unterschiedlichen Mittelwerte (Männer 33° , Frauen $39,5^{\circ}$) sind nicht ohne weiteres einsichtig.

Diese Differenzen zwischen dem männlichen und weiblichen Kollektiv erklären sich möglicherweise durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei einem Teil der weiblichen Probanden (die meisten zwischen 20 und 35 Jahre alt).

Eine Untersuchung über die Wirkung der hormonalen Kontrazeption auf das Verhalten der Thrombozyten-

aggregation wäre, auch in Hinblick auf das Thrombose-
risiko, aufschlußreich.

Als Ergebnis der Normalwertbestimmung bei den ge-
sunden Normalpersonen ergibt sich folgendes:

Der Mittelwert $\bar{x}$ der Aggregationswinkel α ergibt 36° .

Die Standardabweichung $s = 10,3$. In dem Bereich
 $\bar{x} \pm s$, also zwischen etwa 26° und 46° ist der Bereich
der normal schnelleren Aggregation. Bei Aggregations-
winkeln unter 26° ist die Aggregationsgeschwindigkeit
verlangsamt, bei Winkeln über 46° beschleunigt.

In dieser Versuchsreihe sind fast genau 60% der Winkel
im mittleren, je 20% im oberen und unteren Bereich
der Aggregabilität.

Die Abbildungen 6 bis 8 zeigen graphisch die Verteilung
der Extinktionsunterschiede ΔE , gesamt und aufge-
schlüsselt nach weiblichen und männlichen Probanden.

Die ΔE sind gut korreliert zu den Aggregationswinkeln,
das heißt, bei rascher Aggregation (steiler Winkel)
tritt in der Regel eine starke Aggregation (hoher
Extinktionsunterschied) ein und umgekehrt (Tabelle 1).
Es erscheint deshalb als ausreichend, im Folgenden
den Aggregationswinkel als einziges Beurteilungs-
kriterium heranzuziehen und das ΔE in den Meßreihen
lediglich der Vollständigkeit halber zu erwähnen.

Ebenso verhält es sich mit der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit $V_{\max}$, für welche ja der Winkel α ein direktes Maß ist.

An dieser Stelle ist noch die Schwierigkeit zu erwähnen, welche sich aus der Umstellung von unserem selbstgefertigten Labor-Kollagen zu dem kommerziell hergestelltem Horm-Kollagen ergab. Die Aktivität des Horm-Kollagen erwies sich nämlich als deutlich geringer.

Um entsprechend Konzentrationen herauszufinden verglichen wir nach Vorversuchen an 47 Probanden die Wirkung von 2,5 γ und 3 γ H-Kollagen mit 1 γ L-Kollagen (Tabelle 2).

Nach dem Vergleich von Meßpaaren 1 γ L - 2,5 γ H ergab sich (Übereinstimmung in vier, starke Abweichung in dreizehn Fällen) und von 31 Meßpaaren 1 γ L - 3 γ H (Übereinstimmung in siebzehn, starke Abweichung in nur fünf Fällen), daß die Konzentration von 3 γ H der von 1 γ L-Kollagen ausreichend entspricht (Abbildungen 9 und 10).

Vergleich 1 γ L - zu 2,5 γ H - und 3 γ H-Kollagen
(Aggregationswinkel)

Name	Datum	1 γ L	2,5 γ H	3 γ H
1 E.Ö.	18.12.72	32		32
2 S.E.	15.12.72	45		52
3 S.E.	19.12.72	22		23
4 C.E.	2.11.72	12		13
5 Dr.B.	19. 6.73	20		21
6 R.L.	11.10.72	20	13	19
7 A.S.	11.10.72	54	44	57
8 Sr.M.	16.10.72	8		11
9 I.K.	25.10.72	24		29
10 A.L.	25.10.72	40		32
11 A.C.	11.10.72	50		53
12 I.M.	18. 7.73			46
13 G.M.	8.11.72	11		10
14 Man.	12. 1.73	7		8
15 G.K.	30.10.72	13		12
16 I.K.	2.11.72	12		15
17 P.L.	14.12.72	3		2
18 Ro.	2.11.72	17		24
19 S.E.	14.12.72	52		56
20 A.L.	21.11.72	14		12
21 K.S.	15. 1.73	52		52
22 Str.	17.10.72	13	8	15
23 S.E.	26.10.72	23	25	30

Fortsetzung Tabelle 2

Name	Datum	1 γ L	2,5 γ H	3 γ H
24 Vogg.	14.11.72	52		52
25 Sr.E.	16.10.72	53	43	51
26 Kle.	16.10.72	31		29
27 G.S.	17.10.72	35		32
28 Gug.	6.11.72	32		32
29 K.K.	11.10.72	15	10	24
30 H.K.	23.10.72	22		23
31 B.P.	5.10.72	24	26	
32 K.S.	6.10.72	22	16	
33 C.H.	6.10.72	55	48	
34 D.K.	3.10.72	9	4	
35 M.M.	3.10.72	47	14	
36 Dr.R.	3.10.72	39	7	
37 M.D.	9.10.72	45	39	
38 A.L.	10.10.72	41	41	
39 F.S.	4.10.72	23	12	
40 Dr.K.	2.10.72	66	53	
41 F.G.	10.10.72	52	46	
42 Sr.C.	10.10.72	50	29	
43 F.B.	4.10.72	15	16	
44 R.K.	4.10.72	46	38	
45 A.S.	9.10.72	20	13	
46 M.K.	12.10.72	46	18	
47 J.P.	12.10.72	28	20	

Vergleich zwischen 1γ L-Kollagen und 2,5γ H-Kollagen



Gruppe I : 1γ L aggregiert viel stärker als 2,5γ H ($\Delta\alpha \geq 7^\circ$)

" II : 1γ L aggregiert stärker als 2,5γ H ($\Delta\alpha \geq 3^\circ$)

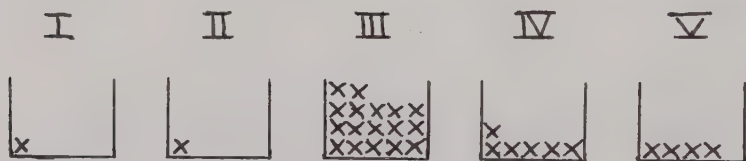
" III : 1γ L aggregiert gleich wie 2,5γ H ($\Delta\alpha \leq 2^\circ$)

" IV : 1γ L aggregiert schwächer als 2,5γ H ($\Delta\alpha \geq 3^\circ$)

" V : 1γ L aggregiert viel schw. als 2,5γ H ($\Delta\alpha \geq 7^\circ$)

Abbildung 9

Vergleich zwischen 1γ L-Kollagen und 3γ H-Kollagen



Gruppeneinteilung entsprechend Abb. 9

Abbildung 10

Die Aussagekraft einer jeden Untersuchungsmethode hängt auch ab vom Grad ihrer Reproduzierbarkeit. Das gilt auch für diesen Thrombozytenaggregations-test. Deshalb führten wir bei 24 Probanden (aus der Reihe der Normalpersonen) eine wiederholte Bestimmung der Aggregationskurve durch. Dabei zeigt sich in siebzehn Fällen eine vollständige Übereinstimmung, in fünf Fällen eine leichte und in zwei Fällen eine stärkere Abweichung (Abb. 11), eine schlechte Reproduzierbarkeit finden wir also nur in etwa 8,5% der Fälle. Mit diesem Ergebnis ist eine, für die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, ausreichende Reproduzierbarkeit gegeben.

Wiederholte Bestimmung der Aggregationswinkel

keine Abweichung (0 - 2°)	geringe Abw. (3° - 7°)	stärkere Abw. (> 7°)
2 (2x 33°)	7 (49°, 45°)	48 (45°, 37°)
3 (2 x 47°)	8 (25°, 32°, 32°)	50 (45°, 33°)
5 (2 x 15°)	23 (27°, 30°)	
9 (37°, 38°)	29 (43°, 39°)	
10 (45°, 43°)	44 (55°, 49°)	
10a(2 x 40°)		
11 (2 x 45°)		
20 (43°, 41°, 40°)		
21 (14°, 16°)		
24 (15°, 16°)		
26 (23°, 22°)		
30 (48°, 47°)		
31 (50°, 51°)		
36 (31°, 29°)		
37 (47°, 44°, 46°)		
41 (52°, 53°)		
52 (2 x 36°)		

Die erstgenannte Zahl entspricht jeweils der Ordnungszahl des Probanden in Tabelle 1, die Zahlen hinter der Klammer geben die gemessenen Aggregationswinkel an.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse, welche mit Hilfe der Methode nach Heinrich und Róka gewonnen wurden zu stützen, verglichen wir in einer gesonderten Versuchsanordnung Ergebnisse, die mit der beschriebenen Methode gewonnen wurden mit Ergebnissen eines anderen, anerkannten Thrombozytenfunktionstests und zwar dem Zentrifugiertest nach Marx und Schulte. Das Blut für jenen Test wurde vom gleichen Probanden zum gleichen Zeitpunkt gewonnen wie für den Test nach Heinrich und Róka. Als Probanden dienten dafür nicht nur gesunde Normalpersonen, sondern auch Patienten aus der Gerinnungsambulanz. Dies erklärt den verhältnismäßig großen Anteil an Aggregationsstörungen.

2. Zentrifugiertest nach Marx und Schulte

Bei dem Zentrifugiertest handelt es sich um einen Thrombozytenfunktionstest, welcher erlaubt, die Thrombozyten hinsichtlich ihrer Aggregabilität unter Einfluß von verschiedenen Aggregantien zu beurteilen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde als Aggregans Kollagenfibrillen, gewonnen aus Pferdeachillessehnen in verschiedenen Konzentrationen verwendet.

Die Methode basiert auf der Tatsache, daß citrier-

tes Vollblut so zentrifugiert werden kann, daß Leuko- und Erythrozyten sowie Thrombozytenaggregate von einer gewissen Größe sedimentieren, einzelne Thrombozyten aber im Überstand bleiben.

Daraus folgt, daß der Überstand wenige Blutplättchen enthält wenn eine starke Plättchenaggregation vorausgegangen ist, mehr wenn die Aggregation schwach war und noch mehr wenn keine Aggregation stattgefunden hat.

Eine vollständige Aggregation hat stattgefunden, wenn unter den genannten Bedingungen keine einzelnen Thrombozyten im überstehenden Plasma mehr vorhanden sind. Dieser Zustand kann dadurch imitiert werden, daß man das Blut scharf zentrifugiert, sodaß auch die freien Thrombozyten sedimentieren. Auf diese Weise erhält man PFP, während das PRP durch die langsame Zentrifugation ohne Zusatz eines Aggregans gewonnen wird.

PRP und PFP dienen als Leer- bzw. Vergleichswerte. Im Photometer wird das PFP auf 90% Extinktion, das PRP auf 5% justiert.

Die Meßwerte der mit Kollagen versetzten Proben zeigen Lichtdurchlässigkeiten, welche zwischen diesen beiden Werten liegen, und zwar umso höhere Prozentzahlen je stärker die Aggregation und je höher

die Konzentration des Aggregans war.

Dabei werden im Normalfall bei 0,5 γ Kollagen/ml (L-Kollagen) mehr als 40%, bei 1 γ Kollagen/ml mehr als 70% und bei 2 bzw. 3 γ Kollagen/ml mehr als 80% der Lichtdurchlässigkeit erreicht.

2.1. Kollagen-Reagens

Es handelt sich um das gleiche Testreagens, wie unter den Materialien für den Test nach Heinrich und Róka beschrieben.

2.2. Probandenblut

Den Probanden wird aus der Cubitalvene mittels einer Einmalkanüle No. 1 Blut entnommen und zwar so, daß sechs 5 ml-Spritzen bis zur 3,0-Marke gefüllt werden. In jede dieser Spritzen ist 0,4 ml 3,8%ige Natriumcitratlösung vorgelegt. Für zwei Leerwerte ist Citrat ohne Kollagen vorgelegt, den vier Meßwerten ist dem Citrat 0,5, 1, 2, bzw. 3 γ Kollagenfibrillen beigemischt.

2.3. Mischgerät

Es handelt sich hier um ein Drehmischgerät (Reax II, Heidolph - Elektro KG). Im einzelnen wird wie folgt vorgegangen:
sofort nach Blutentnahme zieht man in die Spritzen Luft bis zur 5 ml-Marke und mischt den Inhalt

mit Hilfe des Mischgerätes bei einer konstanten Rotationsgeschwindigkeit von 40 Umdrehungen/min. Anschließend wird das Blut in PVC-Röhrchen gegeben und zentrifugiert.

2.4.1. Plättchenfreies Plasma (PPF)

Der Inhalt der Leerwertspritze wird in ein Zentrifugierglas gegeben und 20 Minuten bei 3800 g zentrifugiert. Der Überstand ist das PPF.

2.4.2. Plättchenreiches Plasma (PRP)

Der Inhalt der zweiten Leerwertspritze (also ohne Kollagen) wird, zusammen mit den vier Spritzen mit Kollagenzusatz, nach fünfminütigem Drehen im Mischapparat in ein Zentrifugierglas gegeben und zehn Minuten bei 140 g zentrifugiert. Die Überstände sind das PRP und die Meßwerte für 0,5% , 1% , 2% und 3% Kollagen.

2.5. Photometer mit Schreiber

Für die Meßung wird das spezielle Photometer der Born-Apparatur (modifiziertes EEL 401 - Photometer) verwendet. Als Registriergerät dient ein Vitatron-Schreiber.

Im Vergleich wurden nun 37 Probanden, einer davon zweimal, insgesamt also 38 Meßpaare geprüft. Die Stärke der Aggregation wurde in vier Stufen, vergleichbar für beide Tests, bewertet. Für den Test nach Heinrich und Róka gilt als Kriterium der Aggregationswinkel, für den Zentrifugiertest, bei welcher Kollagenkonzentration die dafür normale Lichtdurchlässigkeit erreicht ist.

Die Gruppeneinteilung lautet:

-- = deutlich verminderte Aggregabilität

- = verminderte Aggregabilität

N = normale Aggregabilität

+ = vermehrte Aggregabilität

Die Gruppen für den Test nach Heinrich und Róka:

-- : $\alpha < 16^\circ$

- : $16^\circ \leq \alpha \leq 26^\circ$

N : $26^\circ \leq \alpha < 47^\circ$

+ : $47^\circ \leq \alpha$

Die Gruppen für den Zentrifugiertest:

-- : Lichtdurchlässigkeit bei $2\gamma < 80\%$ und $1\gamma < 70\%$

- : " bei $1\gamma < 70\%$

N : " bei $1\gamma > 70\%$

+ : " bei $0,5\gamma > 70\%$

Der Vergleich der 38 Meßpaare ergab folgendes:

27 Paare vollständige Übereinstimmung

6 Paare eine Stufe stärkere Aggregation im Test
nach Heinrich und Róka

4 Paare eine Stufe stärkere Aggregation im
Zentrifugiertest

1 Paar zwei Stufen stärkere Aggregation im
Zentrifugiertest

(Aufstellung in Tabelle 3)

Damit ist wohl gezeigt, daß der Test nach Heinrich und Róka der Zuverlässigkeit und den Ergebnissen nach dem Zentrifugiertest vergleichbar ist.

Der in dieser Zusammenstellung herausfallende Wert entspricht einem mit "--" bewerteten Aggregationswinkel und einem mit "N" bewerteten Zentrifugiertest. Der zugehörige Patient leidet unter einer hämorrhagischen Diathese (hämorrhagisches Glaukom, auf 18 Minuten verlängerte Blutungszeit). Damit einhergehend oder diese auslösend ist möglicherweise eine Thrombopathie, welche sich im Zentrifugiertest nicht zeigte.

Vergleich Zentrifugiertest / Test nach Heinrich u. R6ka

Name	Datum	Z	HR
1 A.S.	11.10.72	N	+
2 R.L.	11.10.72	N	-
3 H.N.	21. 6.72	N	N
4 S.B.	21. 6.72	N	N
5 F.B.	27. 6.72	N	--
6 E.K.	12. 7.72	N	N
7 C.E.	12. 7.72	+	+
8 A.C.	11.10.72	+	+
9 K.K.	11.10.72	-	-
10 A.S.	10. 3.72	+	+
11 caE.	14. 3.72	N	N
12 Dr.B.	27. 3.72	-	N
13 K.P.	9. 3.72	--	--
14 T.H.	22. 3.72	--	-
15 Ku.	13. 3.72	--	--
16 A.G.	14. 6.72	--	--
17 R.M.	14. 6.72	--	--
18 K.K.	14. 6.72	-	-
19 F.F.	21. 6.72	-	-
20 M.H.	21. 6.72	N	N
21 G.D.	21. 6.72	-	-

Fortsetzung Tabelle 3

Name	Datum	Z	HR
22 T.M.	12. 7.72	N	N
23 R.L.	5. 7.72	--	--
24 J.F.	5. 7.72	-	--
25 R.S.	5. 7.72	+	+
26 E.V.	4. 7.72	-	--
27 G.S.	29. 6.72	-	-
28 C.W.	21. 6.72	--	--
29 M.O.	12. 7.72	--	-
30 R.N.	14. 6.72	N	N
31 H.W.	14. 6.72	-	N
32 U.S.	17. 3.72	N	N
33 U.S.	12. 4.72	-	N
34 J.E.	8. 3.72	-	-
35 R.V.	22. 3.72	--	--
36 S.S.	15. 3.72	+	+
37 M.P.	15. 3.72	+	N
38 Bö.	28. 3.72	N	N

Zeichenerklärung siehe Text

Untersuchung an Diabetikern

Die Studie über das Aggregationsverhalten der Thrombozyten bei Diabetikern ist der Hauptteil der vorliegenden Arbeit.

Nachdem im ersten Teil die Untersuchungsmethode zur Feststellung der Thrombozytenaggregabilität nach Heinrich und Róka beschrieben und deren Aussagekraft, auch mit Hilfe des Vergleichs zum Zentrifugier-test nach Marx und Schulte, aufgezeigt wurde, folgt die Anwendung des Tests auf 41 Diabetiker.

Die Patienten stammen aus dem stationären Krankengut der 1. und 2. medizinischen Klinik der Universität, sowie aus der Gerinnungsambulanz und der Diabetesambulanz. Sie sind nicht ausgewählt, lediglich Patienten mit eruierbaren hämostaseologisch relevanten Zweitkrankheiten oder Therapien wurden aus der Untersuchungsreihe ausgeschlossen.

In der Tabelle 4 sind die einzelnen Patienten mit den jeweiligen Meßwerten und Angaben über Therapieform und Bekanntheitsdauer aufgeführt.

Die Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Aggregationswinkel, analog zur Abbildung 3, im gesamten Diabetikerkollektiv. Die folgenden Abbildungen schlüsseln die Aggregationswinkel auf nach Geschlecht (Abb. 13), nach Therapieform (Abb. 14) und nach Krankheitsdauer (Abb. 15).

Diabetiker

Name	Geschl.	Alter	Datum	$\alpha[\nu]$	$V_{\max}$	ΔE	Th.	D. m. seit
1 Bb.	+	72	28. 3.72	38	2,5	0,25	0	10 J.
2 V.R.	+	22	24. 3.72	49	1,75	0,29	I	13 J.
3 A.S.	+	70	24. 3.72	27	4,0	0,18	I	20 J.
4 E.M.	+	72	21. 3.72	45	2,0	0,35	I	5 J.
5 J.M.	-	60	21. 3.72	42	2,25	0,28	0	5 J.
6 T.R.	+	69	7. 6.72	49	1,8	0,38	D	5 J.
7 C.F.	+	71	7. 6.72	53	1,4	0,37	0	5 J.
8 A.F.	+	80	23. 6.72	30	3,3	0,23	0	15 J.
9 K.R.	+	67	23. 6.72	48	1,8	0,35	I	6 J.
10 H.Be	+	24	26. 6.72	40	2,4	0,30	I	16 J.
11 F.G.	+	37	10. 7.72	32	3,2	0,15	I	20 J.
12 M.B.	+	66	11. 7.72	23	4,7	0,16	D	3 J.
13 G.B.	-	63	14. 4.72	49	1,75	0,35	D	neu
14 Mu.	-	50	19.10.72	46	1,9	0,33	0	20 J.
15 J.S.	-	58	15.11.72	51	1,65	0,32	0	24 J.

Fortsetzung nächste Seite

Name	Geschl.	Alter	Datum	$\alpha [^\circ]$	$V_{\max}$	ΔE	Th.	D. m. seit
16 W.W.	-	25	25.10.72	27	4,0	0,16	I	6 J.
17 Dr.B.	-	64	8.11.72	42	2,2	0,25	0	6 J.
18 A.K.	-	46	26. 1.73	28	3,7	0,11	I	2 J.
19 K.D.	-	72	25. 1.73	52	1,55	0,30	0	2 J.
20 R.Z.	-	68	2. 2.73	15	6,0	0,05	0	4 Wo.
21 K.E.	+	68	30. 1.73	59	1,2	0,34	I	2 Mo.
22 H.A.	+	36	22. 1.73	51	1,6	0,29	I	26 J.
23 F.K.	+	50	19. 2.73	44	2,1	0,23	0	2 J.
24 A.V.	+	68	8. 2.73	20	5,3	0,12	0	15 J.
25 M.H.	+	63	1. 2.73	52	1,55	0,26	0	13 J.
26 S.J.	+	71	13. 2.73	28	3,75	0,10	0	8 J.
27 J.S.	-	63	6. 2.73	12	6,7	0,15	I	8 J.
28 U.D.	+	78	22. 1.73	22	5,0	0,10	0	7 J.
29 P.H.	-	75	1. 2.73	56	1,35	0,31	0	5 J.
30 A.S.	+	76	29. 1.73	37	2,7	0,17	0	19 J.

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 4

Name	Geschl.	Alter	Datum	α ["]	V _{max}	Δ E	Th.	D. m. seit
31 H.K.	+	69	9. 2.73	47	1,9	0,19	0	3 J.
32 J.N.	-	73	12. 2.73	62	1,1	0,45	0	8 Mo.
33 E.Z.	+	74	13. 6.73	63	1,0	0,39	I	15 J.
34 S.K.	-	56	20. 6.73	54	1,45	0,28	I	3 Mo.
35 J.S.	-	50	9. 5.73	56	1,35	0,29	I	2 J.
36 Sr.S.	+	57	30. 5.73	45	2,0	0,28	0	neu
37 A.S.	-	62	13. 6.73	20	5,2	0,12	D	neu
38 P.A.	+	46	23. 5.73	43	2,1	0,23	D	4 J.
39 A.K.	+	51	27. 6.73	50	1,7	0,22	0	4 J.
40 A.W.	-	45	18. 7.73	59	1,2	0,36	I	12 J.
41 T.Z.	+	58	20. 6.73	34	3,0	0,13	0	1 J.

+ = weiblich

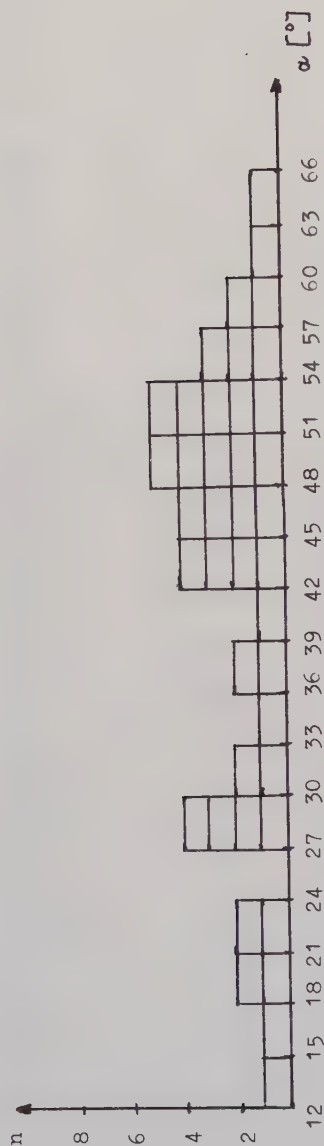
D = Diät

- = männlich

0 = orale Antidiabetika

I = Insulin

Verteilung der Aggregationswinkel α bei Diabetikern



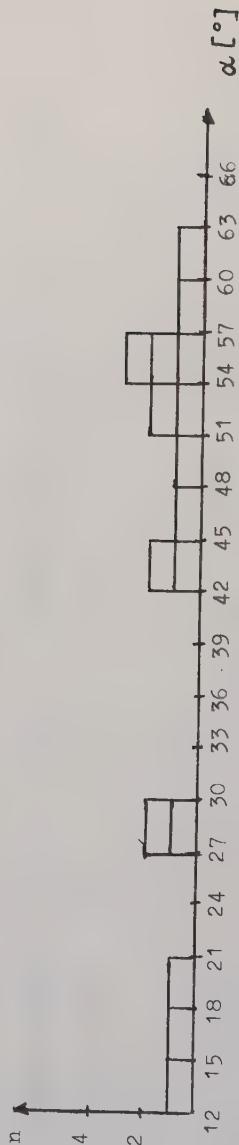
$$\bar{x} = 41,5^{\circ}$$

Median bei 44°

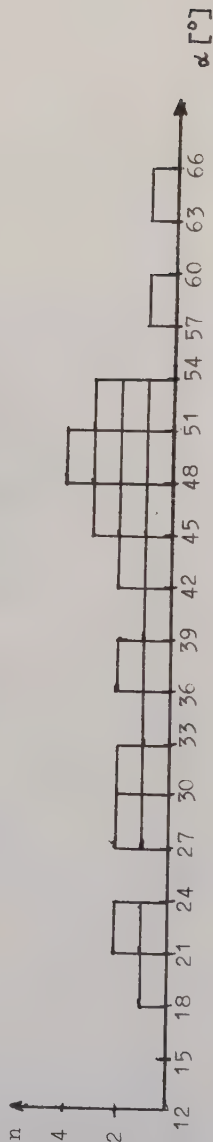
$$\frac{\text{Median}}{\bar{x}} = 1,05$$

Aufschlüsselung der Aggregationswinkel α nach dem Geschlecht

a) männlich



b) weiblich



$$\bar{x}_{\text{männlich}} = 41,8^{\circ} \quad \bar{x}_{\text{weiblich}} = 41,2^{\circ}$$

Abbildung 13

Aufschlüsselung der Aggregationswinkel α nach der Therapieform

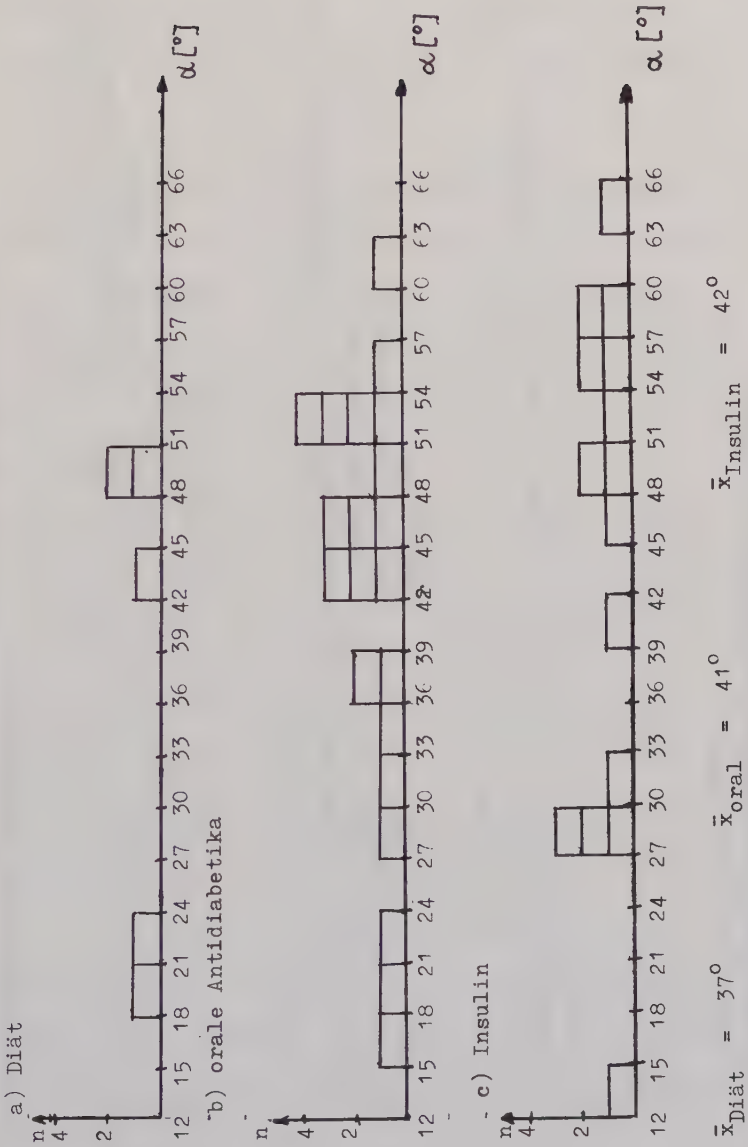
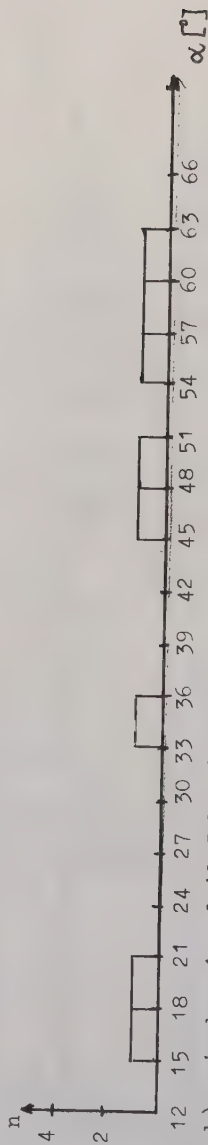


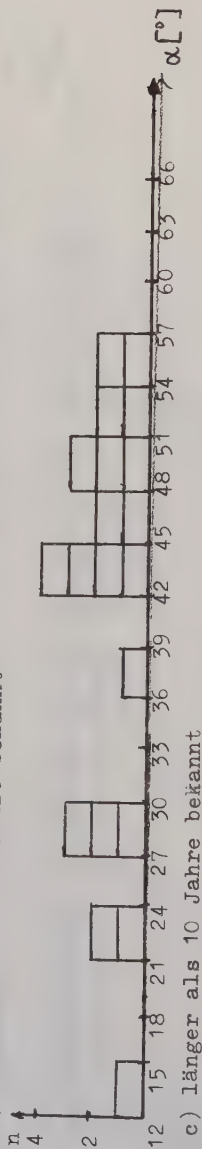
Abbildung 14

Aufschlüsselung nach der Bekanntheitsdauer des Diabetes

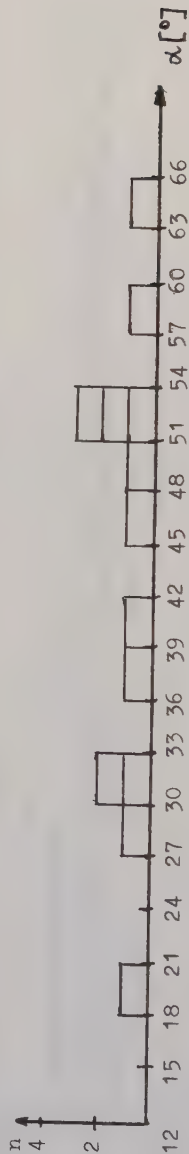
a) weniger als 1 Jahr bekannt



b) zwischen 1 und 10 Jahre bekannt



c) länger als 10 Jahre bekannt



Verteilungsmuster übereinstimmend

Abbildung 15

Diese Verteilung der Aggregationswinkel bei der Diabetikergruppe weist eine weite Streuung, nämlich zwischen 12° und 63° auf. Der Mittelwert beträgt $41,5^{\circ}$ und der Median ist bei 44° . Der Quotient aus Median und Mittelwert beträgt 1,05, ist also innerhalb der Toleranzgrenze für Normalverteilungen.

Ein wesentlicher Unterschied im Verteilungsmuster der Aggregationswinkel von weiblichen und männlichen Patienten liegt nicht vor, die Streuung ist ähnlich, die durchschnittlichen Mittelwerte mit $41,8^{\circ}$ und $41,2^{\circ}$ fast gleich.

Das Gleiche läßt sich sagen für die Gruppe der mit oralen Antidiabetika und der mit Insulin behandelten Diabetiker (Durchschnitt der Aggregationswinkel 41° bzw. 42°). Der Unterschied zu der allein diätetisch eingestellten Gruppe (37°) kann wegen der geringen Fallzahl (5 Patienten) nicht gewertet werden.

Ebensowenig sind Unterschiede in Bezug auf die Bekanntheitsdauer der Erkrankung zu finden.

Auch eine Abhängigkeit der Aggregabilität vom Alter ist nicht nachweisbar, auch wenn der durchschnittliche Aggregationswinkel bei den zehn Patienten bis 50 Jahren mit $44,3$ etwas über dem Durch-

schnitt des gesamten Kollektivs liegt. Darauf werde ich bei der Diskussion der Ergebnisse noch zurückkommen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß, bei einer relativ weiten Streuung in den einzelnen Fällen, das durchschnittliche Aggregationsverhalten der Thrombozyten des gesamten Patientenkollektivs sich nicht oder nur unwesentlich von einzelnen, nach verschiedenen Kriterien aus dem Kollektiv herausgelösten Gruppen unterscheidet.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich dagegen zu der Vergleichsgruppe der Normalpersonen.

Darüber soll im Folgenden diskutiert werden.

Diskussion

Diabetes mellitus als hämostaseologische Doppel-
diathese

Der Diabetes mellitus zeigt neben anderen Phänomenen auch hämostaseologische Störungen, welche als Doppel-
diathese mit einer thrombophilen und einer hämorrhagischen Komponente aufzufassen sind (R. Marx).

In den Bereich der hämorrhagischen Komponente gehören die Mikroangiopathien, welche besonders gut an der Retina studiert werden können und dort auch ihre folgenschwersten Auswirkungen haben.

Nach einer beginnenden allgemeinen Veränderung der Kapillaren mit Basalmembranverdickung (Einbau von sauren Mukopolysacchariden) und Ein- und Ablagerungen von Lipoiden entstehen Kapillarmikroaneurysmen. Aus diesen -- wahrscheinlich in Zusammenhang mit einem erhöhten Blutdruck als "vis a tergo", einer erhöhten kapillären Permeabilität und einer Verminderung der Resistenz des retikulären Systems -- treten Retinablutungen auf. Die weitere Entwicklung beinhaltet den Untergang und die Neubildung von Gefäßen. Die neu gebildeten Blutgefäße neigen dazu in den Glaskörper einzusprossen und auch in den Glaskörper

hinein zu bluten.

Die thrombophile Komponente zeigt sich in einem erhöhten allgemeinen Thromboserisiko der Diabetiker, insbesondere in einem erhöhten Myocardinfarktrisiko. Die Ursachen dafür sind in hämodynamischen, vasalen und hämatischen Faktoren zu suchen.

1. Hämodynamik.

60% der Diabetiker leiden unter einer Hypertonie. Dieser Hochdruck ist schon für sich allein ein Risikofaktor, verstärkt aber durch die Zusammenhänge mit den übrigen diabetischen Störungen.

2. Vasale Faktoren

2.1. Mikroangiopathie

Die Mikroangiopathie ist für sich nicht geeignet die Thrombophilie zu erklären. Wie in dem Abschnitt über die Retina - und Glaskörperblutungen angesprochen, zeigt sie charakteristische Merkmale (Einlagerung von sauren Mukopolisacchariden und Lipoiden), welche auch für die Makroangiopathie zutreffen.

2.2. Makroangiopathie

Die Makroangiopathie ist gekennzeichnet durch arteriosklerotische Veränderungen mit Intima-

einreißen, atheromatösen Plaques und Stenosebildungen, welche sich von der nichtdiabetischen Arteriosklerose morphologisch durch einen verstärkten Einbau von sauren Mukopolysacchariden in die Intima unterscheidet. Der klinische Unterschied besteht in dem eher generalisierten Auftreten der Sklerose bei Diabetikern, im Gegensatz zu der mehr lokalisierten Form bei der nichtdiabetischen Arteriosklerose.

3. Hämatische Faktoren

3.1. Plasmatische Faktoren

3.1.1. Plasmatische Gerinnbarkeit

Bei diabetischen Patienten ist eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutplasmas bekannt. Diese beruht unter anderem auf einer

- a) erhöhten Fibrinogenmenge
- b) erhöhten Thrombi^zgeneration im plättchenfreien, recalcifizierten Plasma (Jerg/Marx)
- c) erhöhten Faktor VIII - Titer (Egeberg)

Begünstigt wird sie durch eine häufig erhöhte Viskosität des Blutes, sowie durch eine verminderte Fibrinolyse.

3.1.2. Hyperlipidämie

Die bei Diabetikern gehäuft auftretende Hyper-

lipidämie, zumeist Typ III, IV und V nach Fredrickson, begünstigt zum Einen die Atheromatose, zum Anderen führt sie zu einer lipidbedingten, unspezifischen Verminderung der Fibrinolyse.

3.2. Thrombozytäre Faktoren

3.2.1. Thrombozytenzahl

Die Plättchenzahl ist beim Diabetes mellitus meist normal, selten erhöht, noch seltener erniedrigt, spielt also in diesem Zusammenhang keine wesentliche Rolle.

3.2.2. Thrombozytenfunktion

Die Plättchenfunktion und deren Veränderung beim Diabetes mellitus ist erst in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Mehrere Veröffentlichungen darüber sollen im Folgenden besprochen werden, um daran anschließend die eigenen Befunde zu analysieren.

Ødegaard, Hellem et al. zeigten 1964 an 25 insulinbedürftigen Diabetikern im Vergleich zu 50 Kontrollpersonen eine deutlich erhöhte Thrombozytenretention in einem genormten Glaskugelbett.

Die Bestimmung der Plättchen-Retention erfolgte mittels eines genau definierten Kontaktes von

citriertem Vollblut oder plättchenreichem Plasma, versetzt mit ADP, mit einer Glasoberfläche (Glaskügelchen, Methode nach Hellem). Aus der Differenz der vor und nach der Exposition vorhandenen Thrombozytenzahl konnte der Prozentsatz der in den Glaskugeln retinierten Plättchen bestimmt werden. Der Unterschied von Diabetikern zu Kontrollpersonen war mit 73% gegenüber 48% deutlich.

Bridges et al. untersuchten 1965 22 Diabetiker und 31 Normalpersonen nach der Methode, die von Wright angegeben wurde. Dabei werden Glaskölbchen mit Citratblut gefüllt und eine genormte Zeit bei genormter Geschwindigkeit rotiert. Vor und nach dem Rotationsvorgang wird die Einzelplättchenzahl bestimmt, die Differenz ist ein Maß für die Plättchenadhäsivität und - aggregabilität. Bei der Patientengruppe war diese deutlich höher. Zusätzlich stellten die Autoren fest, daß die Adhäsivität auch vom Blutglucosespiegel abhängig ist: nach oraler oder intravenöser Gabe von Traubenzucker stieg sie bei Gesunden und Diabetikern an.

Shaw, Pegrum et al. verwendeten zwei verschiedene Methoden parallel um die Plättchenadhäsivität an 34 Diabetikern und 50 Kontrollpersonen zu messen. Einmal verwendeten sie die Methode von Eastham mit ADP als die Adhäsion auslösendes Agens. Vollblut

wurde mit EDTA stabilisiert und nach der Thrombozytenzählung mit ADP versetzt. Nach definierter Zeit und Behandlung in einem Schüttler wurden erneut die Thrombozyten gezählt, die Differenz in Prozent ausgedrückt und dieser Prozentsatz als Maß für die Adhäsivität gewertet.

Als zweite Methode diente die vorher beschriebene Methode von Wright.

Das Ergebnis stimmte mit den beiden vorgenannten Arbeiten überein: die Adhäsivität der diabetischen Plättchen war durchschnittlich höher, der statistische Unterschied hoch signifikant.

Ein größeres Kollektiv, nämlich 235 Diabetiker und 165 Normalpersonen untersuchten Mayne, Bridges und Weaver. Sie teilten sowohl Patienten als auch Normalpersonen in zwei Gruppen. Bei einer Gruppe führten sie die Adhäsivitätsbestimmung nach der Methode von Hellem mit ADP-Zusatz, bei der anderen Gruppe nach der Methode von Wright durch. Die Ergebnisse waren für beide Gruppen übereinstimmend. In beiden Fällen war die durchschnittliche Adhäsivität bei den Diabetikern deutlich höher und der statistische Unterschied signifikant. Allerdings überschneit sich die Streuung der Kontrollwerte mit den diabetischen Meßwerten.

In dieser Studie wurden auch die Plasmaspiegel von Faktor VIII und Fibrinogen bestimmt. Eine signifikante Erhöhung bei den Diabetikern ließ sich dabei nur für den Faktor VIII, nicht dagegen für das Fibrinogen nachweisen.

Hellem führte 1971 einen Adhäsivitätstest an 79 Diabetikern und 70 Kontrollpersonen durch. Dabei unterschied er die Diabetiker danach, ob sie mit oder ohne Insulin behandelt wurden. Es zeigt sich bei dieser Studie, durchgeführt mit seiner Methode, daß die Adhäsivität bei den Diabetikern höher war als bei den Kontrollen, am höchsten bei den mit Insulin behandelten Patienten (Signifikanz nachgewiesen).

Reuter, Röder und Gross konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede in der Plättchenadhäsivität von 60 Diabetikern im Vergleich zu 30 Kontrollpersonen feststellen. Sie prüften die Adhäsivität der Thrombozyten dadurch, daß sie mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes plättchenreiches Plasma auf einen silikonisierten Objektträger gaben und eine Stunde lang sedimentieren ließen. Nach einer ersten Plättchenzählung in einem definierten Areal wird nach einem genormten Spülvorgang mit destilliertem Wasser eine erneute Thrombozytenzählung durch-

geführt. Die Differenz diente als ein Maß für die Adhäsivität (Modifizierter Adhäsionstest nach R. Marx).

Auch Heath, Brigden et al. setzten sich kritisch mit den bisherigen Untersuchungsergebnissen auseinander. Dabei zeigten sich bei 44 Diabetikern im Vergleich zu 28 Normalpersonen keine Unterschiede in Bezug auf die Adhäsivität. Die Bestimmung wurde nach einer Modifikation der Hellem'schen Methode (ohne ADP, lediglich standardisierter Kontakt mit den Glaskugeln) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine weite Streuung bei relativ geringer Fallzahl. Ein geringer Unterschied war deshalb statistisch nicht absicherbar.

Die Aggregabilität nach der Testmethode von Born, mit ADP als Aggregans, zeigte dagegen erhöhte Werte bei Diabetikern, welche unter einer Retinopathie litten (22 Patienten). Die übrigen Patienten, bei denen der Diabetes wohl schon seit langer Zeit besteht, aber keine Augenbeteiligung vorliegt, hatten Thrombozyten, welche sich in ihrem Aggregationsverhalten von denen der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden.

Chmielewski und Farbiszewski verfolgten bei der Untersuchung an 20 Diabetikern und 10 Kontrollpersonen das Ziel, eine erhöhte Plättchenfaktor 4-Freisetzung

während der Aggregation, ausgelöst durch ADP (nach der Methode von Born), nachzuweisen. Dieser Nachweis gelang, gleichzeitig wurde eine schnellere und stärkere Aggregation mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ festgestellt.

Breddin führte einen Aggregationstest an 347 Diabetikern durch und konnte mit der von ihm beschriebenen Methode eine erhöhte Aggregabilität in 244 (= 70,3%) feststellen. Der Plättchenaggregationstest von Breddin beruht darauf, daß die Plättchen in plättchenreichem Plasma, ohne Zugabe eines Aggregans, miteinander Aggregate bilden können, wobei durch die Rotation an fremden Oberflächen ADP freigesetzt wird. Zu diesem Zweck werden 0,5 ml PRP in silikonisierte Glaskölbchen gegeben und diese Glaskölbchen im Wasserbad von 37° C eine bestimmte Zeit und bei bestimmter Geschwindigkeit rotiert. Die dabei entstehenden Aggregate werden hinsichtlich ihrer Größe beurteilt, und die relative Zahl an aggregierten und nichtaggregierten Thrombozyten festgestellt. Eine Einteilung in fünf Gruppen nach der Stärke der Aggregation ist möglich.

Die Befunde von Regnault, welcher die Thrombozyten von 81 Diabetikern, davon 44 mit Retinopathie, und 46 gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der Aggre-

gabilität mit der Born-Methode (ADP als Aggregans) untersuchte, fand eine deutliche Steigerung bei den Diabetikern, besonders deutlich bei den Patienten mit Retinopathie.

Kwaan, Colwell, Dobbie et al. untersuchten 87 Diabetiker und 62 gesunde Normalpersonen. Sie wendeten auch den Born-Test mit ADP als Aggregans an, testeten aber nicht die diabetischen Thrombozyten, sondern versetzten die Thrombozyten der Normalpersonen mit plättchenfreiem Plasma von Diabetikern. Dabei fanden sie, daß die Aggregation durch das diabetische Plasma verstärkt wird, und zwar weniger, wenn der entsprechende Diabetiker nicht unter einer Retinopathie litt, stärker beim Vorliegen einer Retinopathie, abhängig von der Ausprägung der Gefäßveränderung.

Kritisch muß angemerkt werden, daß allen Thrombozytenfunktionstesten Mängel anhaften, die je nach Methode verschieden stark ausgeprägt sind, immer aber eine Übertragung von in vitro - auf in vivo - Verhältnisse als mehr oder weniger problematisch erscheinen lassen. Zu allen Methoden ist zu sagen, daß die Verhältnisse im Testmilieu bezüglich des pH, der Elektrolytkonzentrationen und der Hämodynamik nicht übereinstimmen mit den Verhältnissen innerhalb des

Organismus. Bei den Methoden, welche nicht mit Vollblut, sondern mit Plasma arbeiten, fehlen die Erythrozyten, welche für die Plättchenfunktion, durch ihren Gehalt an ADP und anderen Faktoren, innerhalb der Blutgefäße sicher eine große Rolle spielen. Alle Methoden, welche die Plättchenretention aus Citratblut bzw. -plasma an irgendwelchen Oberflächen oder Glaskugelbetten als Meßprinzip haben, gleichgültig, ob es sich um eine spontane oder von außen durch Aggregantien induzierte Adhäsion bzw. Retention handelt, messen vorwiegend die ADP-Freisetzung aus Blutzellen. Denn das freigesetzte ADP bewirkt und/oder fördert die Aggregation/Adhäsion. Die Menge an freigesetztem ADP ist aber abhängig von der Zahl der verletzten Blutzellen bzw. -plättchen, also die Retention ein Maß für die Vulnerabilität der Blutzellen bzw. der Thrombozyten. Die neueren Methoden versuchen die genannten Fehler soweit wie möglich auszuschließen. Der als am wesentlichsten erscheinende Schritt dazu scheint zu sein, daß die Aggregabilität der Thrombozyten aneinander, nicht die Adhäsivität an anderen Oberflächen gemessen wird. Die Aggregation wird dabei durch möglichst physiologische Substanzen (ADP, Kollagen, Adrenalin, Serotonin etc.) ausgelöst, die von außen zugegeben, also nicht erst aus den Thrombozyten freigesetzt werden. In der Methode von Born, im Aggregationstest von Heinrich und Róka und im Zentrifugier-

test nach R. Marx und Schulte sind diese Forderungen erfüllt. Dabei bietet der Zentrifugiertest den Vorteil als Vollblutmethode - wenn auch unter Zugabe von Citrat - alle Bestandteile des Blutes zu erhalten. Der Test nach Heinrich und Róka ermangelt der Erythrozyten und Leukozyten, bietet dafür aber ein - wenn auch unvollkommenes - Kreislaufsystem mit einer entsprechenden Hämö- bzw. Plasmadynamik.

Trotz der Unvollkommenheit aller Methoden muß anerkannt werden, daß die Thrombozyten jeweils unter genormten Bedingungen im Vergleich zwischen Patienten und gesunden Probanden getestet wurden. Die genannten Arbeiten lassen darauf schließen, daß die Thrombozyten von Diabetikern eine erhöhte Aggregabilität beziehungsweise Adhäsivität aufweisen könnten.

Die Ursachen könnten in thrombozyteneigenen und/oder plasmatischen Faktoren liegen. Eine erhöhte Aggregabilität/Adhäsivität könnte aber, unabhängig von den Ursachen, ein Faktor sein, welcher zu dem erhöhten Thromboserisiko der Diabetiker beiträgt. Die Befunde einzelner Autoren sprechen aber gegen eine Veränderung der Thrombozytenfunktion (Reuter et al.) oder zeigen Veränderungen nur bei besonderen Konstellationen (Heath et al. beim Vorliegen einer diabetischen Retinopathie). Deshalb erschien es sinn-

voll, in einer weiteren Untersuchung die Plättchenfunktion bei Diabetikern zu studieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einem nicht ausgewählten Patientenkollektiv die Thrombozytenaggregabilität untersucht, wobei plasmatische Faktoren wie Glucose-, Lipoid- oder Gerinnungsfaktorenspiegel wie auch diabetische Folgekrankheiten wie Retinopathie usw. nicht berücksichtigt wurden.

Es wurden 41 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus und 53 gesunde Normalpersonen untersucht. Die ermittelten durchschnittlichen Aggregationswinkel, welche ein Maß für die Aggregabilität der Thrombozyten sind, betrugen bei der Kontrollgruppe 36° , bei der Diabetikergruppe $41,5^{\circ}$. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant (statistische Berechnung im Anhang).

Als Untersuchungsmethode wurde die von Heinrich und Róka modifizierte Methode nach Born verwendet. Die Aussagekraft dieser Methode wurde überprüft anhand der Reproduzierbarkeit und im Vergleich mit dem parallel durchgeführten Zentrifugiertest nach Marx und Schulte.

Als Aggregans dienten sauer suspendierte, equine Kollagenfibrillen, welche nach der Methode von Schulte gewonnen und aufbereitet wurden. Es standen zwei

Chargen verschiedener Aktivität zur Verfügung, wovon eine in unserem Labor (Labor-Kollagen), die andere kommerziell (Horm-Kollagen) hergestellt wurde. Der aus verschiedenen Ursachen hervorgerufene Aktivitätsunterschied wurde durch Konzentrationsveränderungen ausgeglichen, sodaß bei der Anwendung von Labor- und Horm-Kollagen keine wesentlichen Unterschiede im Aggregationsverhalten auftraten. Dies wurde an Parallelversuchen mit den entsprechenden Kollagenkonzentrationen gezeigt.

Im Kollektiv der Normalpersonen wurde ein Aggregabilitätsunterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden mit Aggregationswinkeln von durchschnittlich 33° bei den männlichen und 39° bei den weiblichen Normalpersonen festgestellt. Für die Differenz könnte der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva verantwortlich sein - von den weiblichen Probanden waren nur drei nicht zwischen 20 und 35 Jahre alt. Eine Untersuchung in dieser Richtung wäre vielleicht aufschlußreich, spielt aber für das Ergebnis dieser Arbeit keine wesentliche Rolle, weil sich damit die Ergebnisse im "Normalpersonenkollektiv" eher in Richtung einer stärkeren Aggregabilität verändert haben, der Unterschied zur Diabetikergruppe also eher kleiner geworden ist. Beachtet werden muß jedoch der Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe (durch-

schnittlich 26,5 Jahre) und der Diabetikergruppe (durchschnittlich 59,5 Jahre). Leider war es uns in der Versuchszeit nicht möglich, eine ausreichend große Zahl älterer, gesunder Probanden zu untersuchen.

Innerhalb der Diabetikergruppe finden sich in unserem Kollektiv keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Geschlecht und Lebensalter! Auch scheinen die Meßergebnisse unabhängig zu sein von Zeitdauer und Therapieform des Diabetes. Lediglich die nur mit Diät behandelte Gruppe von fünf Patienten zeigte einen niedrigeren durchschnittlichen Aggregationswinkel von 37° . Da es sich aber um eine so geringe Patientenzahl handelt, ist dieser Wert nicht aussagekräftig genug, um etwa normale Aggregationsverhältnisse bei dieser leichten Diabetesform zu postulieren.

Die Quintessenz dieser Untersuchung ist, daß die Aggregabilität der Thrombozyten von Diabetikern, mit Pferdeachillessehnenkollagen als Aggregans getestet, durchschnittlich höher ist als die von gesunden Normalpersonen. Diese erhöhte Aggregabilität ist unabhängig von Alter und Geschlecht der diabetischen Patienten und Dauer und Therapieform des Diabetes. Sie könnte, neben anderen Faktoren, die Thrombose-neigung bei Diabetes mellitus mit erklären und even-

tuell in weiterer Zukunft eine gezielte medikamentöse Prophylaxe der diabetischen Folgekrankheiten ermöglichen.

Anhang

Test der Signifikanz der Ergebnisse nach Wilcoxon

Kriterium: Aggregationswinkel

$$n_1 = 54 \text{ (Kontrollgruppe)} \quad \bar{x}_1 = 36^\circ$$

$$n_2 = 41 \text{ (Diabetiker)} \quad \bar{x}_2 = 41,5^\circ$$

Aggregationswinkel in ansteigender Reihenfolge

Kontrollen	Diabetiker	Kontrollen	Diabetiker
14	12	37	42
15	15	38	42
15	20	40	43
15	20	41	44
21	22	41	45
23	23	41	45
23	27	41	46
23	27	41	47
26	28	41	48
26	28	41	49
27	30	41	49
28	32	44	49
28	34	45	50
29	37	45	51
29	38	45	51
30	40	46	52
30		46	52
30		46	53
31		47	54
31		47	56
31		47	56
32		47	59
33		49	59
34		51	62
36		52	63
36		52	

Tabelle 5

Meßwerte und Rangzahlen

(Rangzahl Spalte "R", Meßwerte in Winkelgraden,
Spalte "D" = Diabetiker, Spalte "K" = Kontrollen)

R	K	D	R	K	D	R	K	D
1		12	33	32		65		46
2	14		34		32	66	46	
3	15		35	33		67	46	
4	15		36	34		68	46	
5		15	37		34	69		47
6	15		38	36		70	47	
7		20	39	36		71	47	
8		20	40	37		72	47	
9	21		41	37		73	47	
10		22	42		37	74		48
11	23		43	38		75		49
12	23		44		38	76		49
13	23		45	40		77		49
14		23	46		40	78	49	
15	26		47	41		79		50
16	26		48	41		80		51
17		27	48	41		81		51
18		27	50	41		82	51	
19	27		51	41		83	52	
20		28	52	41		84	52	
21		28	53	41		85	52	
22	28		54	41		86		52
23	29		55		42	87		52
24	29		56		42	88		53
25	29		57		43	89		54
26		30	58		44	90		56
27	30		59	44		91		56
28	30		60		45	92		59
29	30		61		45	93		59
30	31		62	45		94		62
31	31		63	45		95		63
32	31		64	45				

Tabelle 6

Der Signifikanztest nach Wilcoxon ist eine statistische Methode bei beliebiger Verteilung zwei unabhängige Prüfgruppen miteinander zu vergleichen. Dabei werden die Meßwerte, unabhängig aus welcher Gruppe sie stammen, der Größe nach geordnet (Tabelle 5 und 6) und mit Rangzahlen versehen. Sind gleiche Meßwerte vorhanden, so werden die zugehörigen Rangzahlen gemittelt und den Meßwerten zugeteilt. Die Rangzahlen werden dann nach den Gruppen getrennt und summiert. Diese Summen werden verglichen mit den theoretischen Summen, welche bei gleicher Verteilung der Meßwerte in den zwei Gruppen zu erwarten wären. Wenn der Unterschied eine - von der Zahl der Probanden abhängige - bestimmte Größe erreicht, so ist der Unterschied statistisch signifikant.

Berechnung:

Summe der Rangzahlen der Kontrollgruppe:

$$\bar{T}_1 = 2283$$

Summe der Rangzahlen der Diabetikergruppe:

$$\bar{T}_2 = 2277$$

Die Erwartungsgrößen bei keinem Unterschied:

$$\bar{T}_1 = \frac{n_1 \cdot (n_2 + n_1 + 1)}{2} = 2592 \quad (\text{Kontrolle})$$

beziehungsweise

$$\bar{T}_2 = \frac{n_2 \cdot (n_2 + n_1 + 1)}{2} = 1968 \quad (\text{Diabetiker})$$

Die Prüfgröße K ist die Differenz der Erwartungsgröße $\bar{T}_1$ und der tatsächlichen Rangsumme T_1 , bzw. T_2 und $\bar{T}_2$, dividiert durch die Varianz σ .

Wenn die Prüfgröße K in ihrem absoluten Wert kleiner oder gleich einem bestimmten Grenzwert ist - der Grenzwert richtet sich nach der Signifikanzstufe und ist für $p < 0,05$ zum Beispiel 1,96 - so ist der Unterschied nicht signifikant; ist der Absolutwert von K größer, so ist der Unterschied signifikant. Die Varianz σ ist abhängig von der Zahl der Probanden und berechnet sich nach der Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}{12}}$$

für K gilt die Formel:

$$K = \frac{\bar{T}_1 - T_1}{\sigma} \quad \text{oder} \quad K = \frac{\bar{T}_2 - T_2}{\sigma}$$

In der vorliegenden Aufgabe ist

$$\sigma = \sqrt{\frac{41 \cdot 54 \cdot (41 + 54 + 1)}{12}} = \sqrt{17712} = 133$$

daraus folgt:

$$K = \frac{2283 - 2592}{133} = -\frac{309}{133} = -2,32$$

beziehungsweise:

$$K = \frac{2277 - 1968}{133} = +\frac{309}{133} = +2,32$$

Damit ist gezeigt, daß der Absolutwert von K wie gefordert 1,96 überschreitet und der Unterschied zwischen der Diabetiker- und Kontrollgruppe für $p < 0,05$ signifikant ist.

Clofibrat-Studie

Parallel zur Diabetes-Studie untersuchten wir die Thrombozytenfunktion von zehn Patienten mit Hyperlipidämie Typ IV nichtdiabetischer Genese (eine Ausnahme) in Hinblick auf die Wirkung von Clofibrat.

Den zunächst noch nicht mit Clofibrat behandelten Patienten wurde Blut abgenommen und daraus nach der beschriebenen Methode (Heinrich und Róka) die Thrombozytenaggregabilität bestimmt. Darauf wurde die erste Dosis von 1000 mg Clofibrat (2 Kapseln Regelan N 500^R) verabreicht und drei Stunden darauf erneut Blut zur Aggregationsbestimmung entnommen. Die Patienten wurden von da ab mit täglich 2000 mg Clofibrat in zwei Einzeldosen (oder 1500 mg in drei Einzeldosen) behandelt und die Thrombozytenfunktion in wöchentlichen Abständen, insgesamt zwei bis acht Wochen lang, kontrolliert (Tabelle 7).

Ergebnisse:

Von den zehn Patienten zeigten vor Therapiebeginn sieben ein normales Aggregationsverhalten, einer eine verstärkte, zwei eine verminderte Aggregabilität. Alle Patienten, mit Ausnahme eines Patienten mit stets erhöhter Aggregabilität, zeigten bei der

Aggregationsverhalten bei Clofibrattherapie

Patient	Datum		Aggregations- winkel
1 F.G.	18.10.72	vor Regelan:	40
		3 h nach " :	44
		nach 1 Wo. :	34
		nach 2 Wo. :	55
		nach 3 Wo. :	53
		nach 4 Wo. :	37
		nach 5 Wo. :	45
		nach 6 Wo. :	55
		nach 7 Wo. :	26
2 A.G.	16.11.72	nach 8 Wo. :	27
		vor Regelan:	30
		3 h nach " :	13
		nach 1 Wo. :	14
		nach 2 Wo. :	8
		nach 3 Wo. :	20
		nach 4 Wo. :	6

Tabelle 7

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 7

Patient	Datum		Aggregations- winkel
3 H.M.	20.10.72	vor Regelan:	8
		3 h nach " :	7
		nach 1 Wo. :	7
		nach 2 Wo. :	22
		nach 3 Wo. :	38
		nach 5 Wo. :	30
		nach 6 Wo. :	40
		nach 7 Wo. :	15
4 M.I.	27.10.72	vor Regelan:	35
		3 h nach " :	50
		nach 2 Wo. :	36
		nach 6 Wo. :	20
5 N.M.	23.11.72	vor Regelan:	35
		nach 2 Wo. :	12
		nach 4 Wo. :	15
6 O.P.	13.11.72	vor Regelan:	53
		3 h nach " :	30
		nach 1 Wo. :	30
		nach 3 Wo. :	59
		nach 4 Wo. :	42
		nach 5 Wo. :	12

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 7

Patient	Datum		Aggregations- winkel
7 F.F.	28.11.72	vor Regeln:	13
		3 h nach " :	14
		nach 1 Wo. :	22
		nach 2 Wo. :	10
		nach 3 Wo. :	22
8 G.K.	21.11.72	vor Regeln:	53
		nach 1 Wo. :	52
		nach 2 Wo. :	60
		nach 4 Wo. :	50
9 H.H.	19.10.72	vor Regeln:	26
		nach 1 Wo. :	28
		nach 3 Wo. :	42
		nach 5 Wo. :	15
		nach 6 Wo. :	16
10 E.K.	6.12.72	vor Regeln:	45
		nach 1 Wo. :	13
		nach 2 Wo. :	23

jeweils letzten Kontrolluntersuchung eine deutlich verminderte Aggregabilität.

Bei vier Patienten trat eine Verringerung der Aggregabilität nach vier bis sechs Wochen, bei einem nach zwei Wochen, bei zwei Patienten sofort und bei einem Patienten gar nicht ein. Ein Patient zeigte zunächst Werte im hypoaggregablen Bereich, nach zwei bis sechs Wochen im normalen, dann wieder im hypoaggregablen Bereich. Die Aggregationswinkel des letzten Patienten lagen stets im hypoaggregablen Bereich.

Der Verlauf des Aggregationsverhaltens sei im Folgenden für jeden Patienten einzeln beschrieben, die laufenden Nummern stimmen überein mit denen der Tabelle 7.

- zu 1: Während der ersten sechs Wochen die Aggregationswinkel in der Höhe wechselnd, aber stets im Normbereich; in der siebten und achten Woche hypoaggregabel.
- zu 2: Ausgangswert im Normbereich, sofortige Senkung nach Gabe von Clofibrat in den hypoaggregablen Bereich und Verharren auf dieser niedrigen Stufe über vier Wochen.
- zu 3: Beginn im deutlich hypoaggregablen Bereich, Normalwerte zwischen 2. und 6. Woche, danach

(7. Woche) wieder Absinken in den hypoaggregablen Bereich.

Nachträglich wurde festgestellt, daß die Patientin bei Beginn der Clofibrattherapie heparinisiert war. Das könnte die anfängliche Hypoaggregabilität erklären.

- zu 4: Normalwerte in den ersten zwei Wochen, Absinken des Aggregationswinkels nach sechs Wochen.
(Leider nur vier Meßwerte)
- zu 5: Normale Ausgangsaggregabilität, verminderte Werte nach zwei und vier Wochen.
- zu 6: Während der ersten vier Wochen Aggregationswinkel im Bereich der normalen bis verstärkten Aggregabilität, starkes Absinken in der fünften Woche.
- zu 7: Von Anfang an, über die gesamte Beobachtungszeit von drei Wochen deutliche Hypoaggregabilität. Parallel laufend u.a. Fludilat-Therapie!
- zu 8: Bei Beginn und über den gesamten Beobachtungszeitraum von vier Wochen erhöhte Aggregabilität. Parallel schwere Angina pectoris und einige Zeit nach dieser Untersuchung Myocardinfarkt.
- zu 9: Über vier Wochen Aggregationswinkel im Normbereich, in der fünften und sechsten Woche Abfall in den hypoaggregablen Bereich.
- zu 10: Normaler Ausgangswert, hypoaggregable Werte nach ein und zwei Wochen.

Zusammenfassung

Eine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion im Sinne einer Hemmung der Aggregabilität durch Clofibrat wird schon länger diskutiert. Die vorliegende Untersuchung zeigt Befunde, die eine sichere Aussage in diesem Sinne nicht möglich machen. Zwar zeigen sich bei sieben der zehn untersuchten Patienten vor Gabe von Clofibrat normale Aggregationsverhalten, welche sich nach verschieden langer Zeit der Clofibrattherapie in Richtung auf eine verminderte Aggregabilität ändern. Mehrmals war aber ein niederer Wert nur ein - oder zweimal festgestellt worden. Um die Behauptung der aggregationshemmenden Wirkung von Clofibrat sehr wahrscheinlich zu machen, müßte ein Langzeitstudie angeschlossen werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse läßt sich nur konstatieren, daß durch Clofibrat eine akute, deutliche Aggregationshemmung, ähnlich etwa der von Acetylsalicylsäure, nicht erfolgt, eine geringer ausgeprägte, langsamer sich entwickelnde Hemmung der Aggregation aber als möglich erscheint.

Literaturübersicht

Marx R., Köppel G.,
Kreiter H.

Die extravasale Metamorphose
der haftenden menschlichen
Thrombozyten unter der Ein-
wirkung von Gerinnungs-
inhibitoren
Abstracts: Europ. Häma-
tologenkongreß Kopenhagen
(1957)

Marx R., Schulte F.

Zentrifugiertest
Blut XXIV (1972), S. 137

Marx R., Murr H.,
Schramm W.

Bericht über hämostaseotrope
Wirkungen von Regelan^R
In Vorbereitung

Mayne E.E., Bridges J.M.,
Weaver J.A.

Platelet adhesiveness, plasma
fibrinogen and factor VIII
levels in diabetes mellitus
Diabetologia 6, 436 - 440
(1970)

Nordøy A., Rødset J.M.

Platelet phospholipids and
their function in patients
with juvenile diabetes and
maturity onset diabetes
The Journal of the American
Diabetes Association Oct. 1970
Vol. 19 No. 10, 698 - 702

Ødegaard A.E.,
Skalhegg B.A., Hellem A.

Increased activity of "Anti-
Willebrand-Factor in diabetic
plasma
Thrombosis et Diathesis
haemorrhagica (1964) S. 27 - 37

Shaw S., Pegrum G.D.,
Wolff S., Ashton W.L.

Platelet adhesiveness in
diabetes mellitus
J. Clin. Path. (1967)
S. 845 - 847

Stosiek U., Peter K.,
Nolt H.

Die ADP - induzierte
Thrombozytenaggregation
Die med. Welt 33/34 (1974)
S. 1305 - 1308

Wright N.P.

J. Path. Bact. 54, 461 (1942)

Zucker S., Mielke C.H.

Classification of thrombo-
cytosis based on platelet
function test: Correlation
with hemorrhagic and thrombotic
complications
J. Lab. Clin. Med. Sept. 1972
S. 385 - 394

Herrn Professor Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Coreferates.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Marx für die Überlassung des Themas, des Arbeitsplatzes und die hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Besondere Unterstützung bei allen schwierigen Fragen gab mir Frau Dr. Murr, die mir stets, ebenso wie die anderen Mitarbeiterinnen im Labor, Frau Meisner, Frau Weiß und Frl. Kokott, stets freundlich entgegenkamen.

Auch danke ich allen Stationsärzten der Medizinischen Universitätskliniken für die freundliche Hilfe bei der Suche nach Patienten.

Lebenslauf

Name: Sigurd Eisenkeil

Geburtstag: 18. November 1947

Geburtsort: Bludenz (Österreich)

Eltern: Oskar Eisenkeil, Offizier
Grete Eisenkeil, geb. Holzknecht

Schulen: 1953 - 56 Volksschule Bings/Bludenz
1956 - 57 Volksschule München
1957 - 58 Gisela Oberrealschule
München
1959 - 67 Dominikus-Zimmermann-Gymn.
Landsberg

Abitur: 21. Juli 1967 in Landsberg

Wehrdienst: 1967 - 68 in Landsberg, Fürstenfeld-
bruck und München
Diverse Wehrübungen, letzter Dienst-
grad Oberleutnant d. Res.

Studium: 1968 - 74 an der Ludwig-Maximilian-
Universität München

Famulaturen: Landsberg, München, Detmold und
Columbus (OHIO)

Ärztl.Prüfung: 19. Juni 1974 an der Ludwig-Maximilian-
Universität München

Heirat: Am 23. Dezember 1974 mit
Eva-Maria Hartberger

Approbation: 1. Juli 1975

Medizinal-
assistentenzeit: 1. Juli 1974 - 30. Juni 1975
Kreiskrankenhaus Eichstätt
(Chirurgie und Innere Medizin)

Assistenten-
zeit: 1. Juli 1975 bis auf Weiteres
Interne Abteilung Kreiskranken-
haus Eichstätt

